

Математическое моделирование динамики асептического воспаления: иерархический подход

Воропаева О.Ф.

*Федеральный исследовательский центр информационных и вычислительных технологий,
Новосибирск, Россия
vorop@ict.nsc.ru*

Ключевые слова: асептическое воспаление; иерархия математических моделей; качественные свойства; мультистабильность; вычислительный эксперимент; экспериментально-вычислительный подход; поляризация макрофагов; цитокины; нейрогенные факторы; противовоспалительная терапия

Мотивация и цель: Работа посвящена проблеме математического анализа фундаментальных клеточно-молекулярных механизмов, обеспечивающих реакцию на локальное повреждение при пренебрежимо малом влиянии микробного загрязнения на раневой процесс. Актуальность темы, в которой особое значение имеет формально-математическое описание этих механизмов с привлечением количественных и качественных лабораторных и клинических данных, обусловлена широтой области приложений – от хирургических кожных ран до повреждений миокарда или мозга при инфарктах.

Известно, что воспалительный ответ на повреждение любой этиологии обеспечивается, прежде всего, системой врожденного иммунитета, которая регулируется нервной и эндокринной системами через сложные взаимодействия иммунных клеток между собой, с другими клетками и биоактивными веществами (медиаторами воспаления и нейромедиаторами, цитокинами, гормонами и другими эффекторными молекулами). Воспаление выполняет защитную функцию, но одновременно может стать важным фактором патогенеза, усиливающим повреждение. Управление воспалительной реакцией, основанное на более глубоком понимании ее механизмов, – одно из активно развивающихся направлений современной биомедицины, которое связано с проблематикой раннего прогноза характера иммунного ответа и поиска более эффективных стратегий для снижения уровня повреждения и ускорения восстановительного процесса (обзор литературы можно найти в [1–6]).

Методы и алгоритмы: Механизмы многих заболеваний, важной частью патогенеза которых является воспаление, являются крайне сложными и запутанными. Широта перечня наиболее значимых факторов асептического воспаления, их многофункциональность и пластичность, а также труднодоступность детальных экспериментальных и клинических измерений требуют более гибкого подхода в выборе оптимального набора параметров состояния при математическом моделировании динамики процессов в поврежденных участках ткани. Поэтому возникает потребность в построении иерархии математических моделей разной степени биологической детализации и математической сложности, которые должны обладать некоторым набором заданных биологически обусловленных математических свойств. Необходимым

условием, определяющим адекватность моделей, является также качественное и количественное соответствие экспериментальным данным.

Разработка новых математических моделей производится в соответствии с общепринятой методологией идентификации систем и математического моделирования. В работе используется оригинальная экономичная вычислительная технология идентификации математических моделей, основанная на известном экспериментально-вычислительном подходе и идее декомпозиции–сборки систем дифференциальных уравнений. Численное решение задачи структурной и параметрической идентификации дифференциальных уравнений основано на использовании методов типа предиктор–корректор и А-устойчивых численных методов семейства Адамса, генетического алгоритма и метода расщепления по пространственным направлениям [7].

Результаты: В работе приводятся результаты нескольких циклов исследований в области создания иерархий математических моделей, сформулированных в виде начальных и начально-краевых задач для систем обыкновенных дифференциальных уравнений, уравнений с запаздыванием и реакционно–диффузионных уравнений.

Наиболее лаконичное представление о молекулярно-клеточных механизмах асептического воспаления используется в иерархии математических моделей развития повреждения миокарда при инфаркте II типа. В рамках этой иерархии даны оценки эффективности гипотетических стратегий управления поляризацией и перепрограммированием макрофагов, в том числе с точки зрения «терапевтического окна». Использование иерархического подхода позволило проиллюстрировать достаточную широту возможностей локально-однородного приближения и дать представление о роли пространственных эффектов в развитии воспалительного ответа при инфаркте [2–4].

Разработана новая иерархия математических моделей динамики асептического воспалительного процесса триггерного типа, основанная на модели [5, 6]. Модели этой иерархии характеризуются разной степенью полноты набора параметров состояния, но все они могут быть использованы для предварительной оценки риска прогрессирования острого асептического воспаления в хроническое по начальным данным.

Предложена и исследована иерархия новых математических моделей функционирования сложного механизма клеточно-молекулярной реакции на повреждение, включающей иммунный и нейрогенный ответы в их взаимодействии.

Все разработанные модели успешно прошли валидацию с привлечением экспериментальных данных, исследована их чувствительность к неопределенностям в параметрах, зависимость от начальных условий и область применимости.

Финансирование: Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России для Федерального исследовательского центра информационных и вычислительных технологий.

Mathematical modeling of aseptic inflammation dynamics: a hierarchical approach

Voropaeva O.F.

Federal Research Center for Information and Computational Technologies, Novosibirsk, Russia
vorop@ict.nsc.ru

Key words: aseptic inflammation; hierarchy of mathematical models; qualitative properties; multistability; computational experiment; experimental computational approach; polarization of macrophages; cytokines; neurogenic factors; hypothetical therapeutic strategies

Motivation and Aim: The work is devoted to the problem of mathematical analysis of the fundamental cellular and molecular mechanisms that provide a response to local damage with negligible effect of microbial contamination on the wound healing process. The relevance of the topic is due to the breadth of the field of applications – from surgical skin wounds to myocardial or brain ischemic damage.

It is well known that the inflammatory response to damage of any etiology is provided primarily by the innate immune system, which is regulated by the nervous and endocrine systems through complex interactions of immune cells with each other, other cells and bioactive substances (inflammatory mediators and neurotransmitters, cytokines, hormones and other effector molecules). Inflammation performs a protective function, but at the same time it can become an important factor in pathogenesis, enhancing damage. The management of an inflammatory response based on a deeper understanding of its mechanisms is one of the actively developing areas of modern biomedicine. It is especially relevant in connection with the problems of early prediction of the nature of the immune response and the search for more effective strategies to reduce the level of damage and accelerate the recovery process. A detailed review of the research can be found in [1–6].

Methods and Algorithms: The mechanisms of many diseases, an important part of the pathogenesis of which is inflammation, are extremely complex and confusing. One of the most common variants of inflammation is considered to be the process in the necrosis zone with a local violation of tissue viability. However, the list of the most significant factors of aseptic inflammation is too wide. And these factors are characterized by versatility and plasticity, and their detailed experimental measurements are expensive and too complicated. Because of this, it is necessary to take a more flexible approach when choosing the optimal set of state parameters for mathematical modeling of the dynamics of processes in damaged tissue areas.

Therefore, it is necessary to create a hierarchy of mathematical models with varying levels of biological detail and mathematical complexity. These models must have a specific set of biologically determined mathematical properties. A necessary condition determining the adequacy of models is also qualitative and quantitative compliance with experimental data.

The development of new mathematical models is carried out in accordance with the generally accepted methodology of system identification and mathematical modeling. The work uses an original cost-effective computational technology for identifying mathematical models based on the well-known experimental computational approach and the idea of decomposition-assembly of systems of differential equations. The

numerical solution of the problem of structural and parametric identification of differential equations is based on the use of predictor–corrector type methods and A-stable numerical methods of the Adams family, a genetic algorithm and a spatial splitting method [7].

Results: The report presents the results of several research cycles in the field of creating hierarchies of mathematical models formulated in the form of initial or initial–boundary value problems for nonlinear systems of ordinary differential equations, equations with time delay and reaction–diffusion equations [2–6].

The most concise representation of the molecular and cellular mechanisms of aseptic inflammation is used in the hierarchy of mathematical models of myocardial infarction [2, 3]. The hierarchical approach made it possible to illustrate a sufficient breadth of possibilities for a locally homogeneous approximation and to give an idea of the role of spatial effects in the development of an inflammatory response in heart attack [3]. Within this hierarchy, estimates of the effectiveness of hypothetical strategies for controlling polarization and reprogramming of macrophages are given, including from the perspective of the “therapeutic window” [4].

A new hierarchy of trigger-type models of the dynamics of the aseptic inflammatory process has been developed. The models in this hierarchy are characterized by varying degrees of completeness of the set of state parameters, but they can all be used to pre-assess the risk of progression of acute aseptic inflammation to chronic according to initial data.

A hierarchy of new mathematical models of the functioning of a complex mechanism of cellular and molecular response to damage, including immune and neurogenic responses in their interaction, is proposed and investigated. These models include the trigger-type model [5, 6] as their basis.

All the developed models have been successfully validated using experimental data, their sensitivity, dependence on initial conditions and the scope of applicability have been investigated.

Funding: The research was carried out within the state assignment of Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for Federal Research Center for Information and Computational Technologies.

Список литературы/References

1. Dewald O., Ren G., Duerr G.D., Zoerlein M., Klemm C., Gersch C., Tincey S., Michael L.H., Entman M.L., Frangogiannis N.G. Of mice and dogs: Species-specific differences in the inflammatory response following myocardial infarction. *Am J Pathol.* 2004;164:665-677
2. Voropaeva O.F., Tsgoev Ch.A., Yu.I. Shokin. Numerical simulation of the inflammatory phase of myocardial infarction. *Journal of Applied Mechanics and Technical Physics.* 2021;62(3):441-450
3. Voropaeva O.F., Tsgoev Ch.A. Numerical Modelling of Myocardial Infarction. I. Analysis of Spatiotemporal Aspects of the Local Inflammatory Response. *Math Biol Bioinf.* 2023;18(1):49-71
4. Voropaeva O.F., Tsgoev Ch.A. Numerical modelling of myocardial infarction. II. Analysis of macrophage polarization mechanism as a therapeutic target. *Math Biol Bioinf.* 2023;18(2):367-404
5. Voropaeva O.F., Bayadilov T.V. A mathematical model of aseptic inflammation dynamics. *J Appl Ind Math.* 2020;14:779-791
6. Mikhakhanova T.S., Voropaeva O.F. The trigger model of the dynamics of acute and chronic aseptic inflammation. *Math Biol Bioinf.* 2022;17(2):266-288
7. Yanenko N.N. *Fractional Step Method for Solving Multidimensional Problems of Mathematical Physics.* Novosibirsk. 1967